مطالعهٔ ساختاری برهم‌کنش داروی ضدسرطان از دستهٔ کمپلکس پلاتینی با آلبومین سرم انسانی

سارا نوری‌زاده[۱]، عادله دیوسالار[۱*]، محبوبه اسلامی مقدم[۲] و علی اکبر صبوری[۳]

دریافت: ۱۳۹۴/۵/۱۲/ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۲۶

[۱]گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکدهٔ علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران
[۲]پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران
[۳]مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران
[*]مسئول مکاتبات: divsalar@khu.ac.ir

چکیده. آلبومین سرم انسانی (HSA) فراوان‌ترین پروتئین موجود در پلاسمای خون است که مسئول حدود ۸۰ درصد از فشار اسمزی خون است و پروتئین حامل بسیاری از ترکیبات از جمله داروها نیز قلمداد می‌شود. در این مطالعه اثر جانبی کمپلکس تازه‌سنتزشده و ضدسرطانی پلاتین (فنیل ایزوپنتیل گلایسین نیترات پلاتین) بر ساختار پروتئین حامل خون، آلبومین سرم انسانی، بررسی شد. در این مطالعه تجربی، اثر جانبی کمپلکس، تعیین جایگاه اتصال کمپلکس، نحوه برهم‌کنش و سازوکار آن بر HSA از طریق روش‌های مختلف طیف‌سنجی (فلوئورسانس و دورنگ‌نمایی حلقوی) در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد مطالعه شد. تحلیل طیف فلوئورسانس نشان داد که افزودن این کمپلکس به پروتئین موجب کاهش نشر فلوئورسانس ذاتی پروتئین از طریق سازوکار خاموشی و تغییر در ساختار سه‌بعدی تریپتوفان‌های موجود در پروتئین می‌شود. تعداد جایگاه‌های اتصال، ثابت خاموشی اشترن-ولمر و ثابت اتصال کمپلکس بر پروتئین آلبومین محاسبه شد. همچنین تحلیل طیف دورنگ‌نمایی حلقوی نشان می‌دهد که کمپلکس پلاتین ساختار دوم پروتئین را از طریق کاهش ساختار منظم مارپیچ آلفا و افزایش ساختارهای صفحات بتا تغییر می‌دهد که بیان‌گر کاهش پایداری ساختار دوم پروتئین می‌باشد. نتایج فوق نشان می‌دهند که این کمپلکس جدید سنتزی پلاتین می‌تواند به پروتئین حامل خون (HSA) متصل شود و ساختار دوم و سوم آن را تغییر دهد. این موضوع به مثابه اثر جانبی داروی تازه‌سنتزشده مطرح است. امید است نتایج تحقیق حاضر راهگشای سنتز و طراحی ترکیباتی با عوارض جانبی کمتر در شیمی درمانی باشد.

واژه‌های کلیدی. آلبومین انسانی، کمپلکس پلاتین، فلوئورسانس، دو رنگ‌نمایی حلقوی

A structural study on the interaction of the anti-cancer compound of Platinum complex with human serum albumin

Sara Noorizadeh[1], Adeleh Divsalar[1*], Mahbubeh Eslami-Moghaddam[2] and Ali Akbar Saboury[3]

Received 03.08.2015/ Accepted 15.02.2016

[1]Department of Cell and Molecular Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
[2]Chemistry and Engineer Chemistry Research Center, Tehran, Iran
[3]Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran
[*]Correspondent author: divsalar@khu.ac.ir

Abstract. Human serum albumin (HSA) is the most abundant protein in blood plasma, which is responsible for 80% of blood pressure; it also acts as a carrier protein for many compounds in the blood such as drugs. In the present study, the interaction and side-effects of a newly-designed anti-cancer compound of isopentyl-glycine1, 10-phenanthroline Platinum nitrate on HSA have been investigated. In this investigation, the side effects, values of the number of binding sites and the association binding constants of new synthesized Pt(II) complex have been studied by different spectroscopic (fluorescence and circular diachronic (CD) techniques at different temperatures of 25 and 37 °C. The analysis of fluorescence spectra showed that the addition of the complex led to a significant reduction in the fluorescence spectra of HSA via quenching mechanism. Also, it can change the three-dimensional structure of tryptophan existing in the protein. The number of binding sites, the Stern-Volmer quenching constant and the association constant of the complex were calculated on the HSA protein. The analysis of circular dichroic spectra showed that the complex can change the regular secondary structure of the protein via reduction of α helical structure and increase of β sheet structure which indicates a decrease in the stability of the protein. According to the results obtained, it can be concluded that this new synthesized Pt(II) complex can bind to the main blood carrier protein (HSA) and change the secondary and tertiary structure of the protein which can be considered as the side-effects of this drug.

Keywords. HSA, platinum complex, fluorescence, side effects, thermodynamic parameters

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

آلبومین سرم انسانی (HSA) یکی از اصلی‌ترین و در عین حال فراوان‌ترین پروتئین‌های موجود در پلاسمای خون است که صرفاً از یک زنجیره پپتیدی ساخته شده و دارای ۵۸۵ ریشهٔ آمینواسیدی است. از مهم‌ترین نقش‌های این پروتئین تنظیم فشار اسمزی در pH خون است. این پروتئین مسئول حدود ۸۰٪ از فشار اسمزی خون است؛ به‌علاوه دارای خواص آنزیمی است و همچنین به عنوان پروتئین حامل و مخزن برای بسیاری از ترکیبات ازجمله اسیدهای چرب، داروها، متابولیت‌ها و یون‌های فلزی عمل می‌کند (Ascnzi *et al*., 2010).

پروتئین آلبومین سرم انسانی یکی از کوچک‌ترین پروتئین‌های موجود در پلاسمای خون است. اندازه و همچنین فراوانی این پروتئین گویای این حقیقت است که بسیاری از ترکیبات متابولیک و داروهای درمانی به‌وسیله این پروتئین حمل می‌شوند (Iglesias *et al*., 2015). اکثر لیگاندها به صورت برگشت‌پذیر به پروتئین متصل شده‌اند و ثابت پیوند آنها در محدوده 10^{4}-10^{6} M^{-1} می‌باشد. مشخص شده است که آلبومین سرم انسانی تقریباً هر مولکول کوچکی را منتقل می‌کند، بنابراین، این پروتئین توانایی بالقوه‌ای برای عمل‌کردن به مثابه حامل مولکولی یا نانوحامل به منظور اهداف کلینیکی، بیوفیزیکی و صنعتی دارد (Shi *et al*., 2015).

امروزه روش‌های متعددی ازجمله جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی و غیره برای درمان سرطان وجود دارد (Knoll *et al*., 2015) استفادهٔ هم‌زمان از این درمان‌ها علیه سرطان‌هایی که به‌طور سریع و غیرمعمول در بدن پخش می‌شوند مثل سرطان خون به کار گرفته می‌شود، اما داروهای شیمیایی علاوه‌بر سلول‌های سرطانی، سلول‌های سالم و عوامل مفید مثل آنزیم‌ها و سوبسترای آنها را نیز هدف حمله قرار می‌دهند. بافت‌های حساس مثل بافت‌های مغز استخوان، دستگاه گوارش و دفع ادرار که فعالیت زیاد و ظریف دارند، بیشترین صدمه را متحمل می‌شوند. از طرفی، درمان به روش جراحی نیز موفقیت چندانی در درمان سرطان به دنبال ندارد. بنابراین انتخاب نوع دارو برحسب عواملی مانند نوع تومور، اندازه، محل و مخصوصاً مرحله‌ای که تومور در آن قرار دارد، می‌تواند عامل موثری در شیمی‌درمانی باشد (Han *et al*., 2015).

به دلیل سمی‌بودن داروهای ضدسرطان و انتخاب آنها علیه رشد سریع سلول‌ها، بافت‌های سالم نیز درمعرض خطر قرار می‌گیرند و عوارض جانبی ناخوشایندی از جمله حالت تهوع، ریزش مو، کم‌خونی و سمی‌شدن گوارشی به دنبال دارد. مشکل دوم مقاومت سلول‌های سرطانی در برابر داروست که موجب پایین‌آمدن ظرفیت و کارایی دارو می‌شود. این دو عامل سمی‌بودن و مقاومت دارو، دلایل اصلی تحقیقات وسیع درباب داروهای ضدسرطان و بررسی اثر درمانی آنها است (Ho, 2006).

کمپلکس‌های فلزی در درمان بسیاری از بیماری‌ها شامل سرطان، آنمی، آماس مفاصل، التهاب مزمن، عفونت باکتریایی و بیماری‌های گوارشی کاربرد دارند. داروهای پلاتینی نقش کلیدی بین عوامل ضدسرطان برپایه فلز بازی می‌کنند. اولین نسل این داروها سیس پلاتین بود و بعد به‌ترتیب کربوپلاتین و اگزالی پلاتین به بازار عرضه شدند (Lebwohl & Canetta, 1998).

استفاده از داروهای پلاتین (مانند سیس‌پلاتین) برای درمان سرطان، نشان‌دهندهٔ توانایی این کمپلکس‌های فلزی در درمان است. کمپلکس‌های فلزی گروه پلاتینیوم، دارای پتانسیل حمله به سلول‌های سرطانی به منزله آنتی‌تومور است. به این منظور، در این تحقیق به بررسی برهم‌کنش داروی تازه‌سنتزشده (فنیل ایزوپنتیل گلایسین پلاتین نیترات) از دسته کمپلکس‌های پلاتین با مهم‌ترین پروتئین حامل خون (HSA) به منظور بررسی اثر جانبی داروی سنتزی در دماهای محیط و فیزیولوژیک پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

مواد

آلبومین سرم انسان (HSA) فاقد اسید چرب با درجهٔ خلوص بالای ۹۹ درصد با کد A1653-1G از سیگما خریداری شد. کمپلکس فنیل‌ایزوپنتیل‌گلایسین پلاتین نیترات نیز در آزمایشگاه

Archive of SID
www.SID.ir

شناسایی و سنتز شد. نمک کلریدسدیم خریداری‌شده از شرکت Merck برای تهیه حلال ۵ میلی‌مولار به‌کار گرفته شد.

روش‌ها

مطالعات فلوئورسانس

برای بررسی تغییرات ساختار سوم آلبومین سرم انسانی در اثر اتصال دارو از طیف‌سنج فلورسانس مدل Cary استفاده شد:
در این آزمایش، به کووت‌های مخصوص با حجم ۵۰۰ میکرولیتری، ۴۰۰ میکرولیتربافر کلریدسدیم ۵ میلی‌مولار و محلول HSA با غلظت ۲۴ میکرومولار اضافه شد. طول موج تحریکی در ۲۹۰ نانومتر و محدوده طول موج نشری بین ۲۹۵ تا ۵۰۰ نانومتر قرار داده شد و آزمایش در غلظت‌های مختلف افزایشی از کمپلکس پلاتین (صفر، ۸، ۱۵،۲۳، ۳۱، ۴۰، ۴۶، ۵۴، ۶۲، ۶۹، ۷۶، ۸۴، ۹۱، ۹۸، ۱۰۶ و ۱۱۳ میکرو مولار) و در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انجام گرفت. در هر بار اضافه-کردن کمپلکس پلاتین به مدت ۳ دقیقه با پروتئین آلبومین انکوبه شد. آزمایش‌ها حداقل ۳ بار تکرار شدند.

مطالعه طیف دورنگ‌نمایی حلقوی (Circular Dichroism)

مطالعهٔ دورنگ‌نمایی حلقوی در ناحیه فرابنفش دور یعنی طول موج ۱۹۰ تا ۲۶۰ نانومتر که مطابق با جذب پیوندهای پپتیدی است، به‌وسیله دستگاه اسپکتروپلاریمتر مدل ۲۱۵ انجام شد. هدف از تحلیل مزبور دسترسی به میزان ساختارهای دوم منظم پروتئین آلبومین سرم انسانی و تغییرات ناشی از اتصال کمپلکس پلاتین به آن در دمای ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد و با طول مسیر نور ۰/۱ سانتی‌متر است. غلظت پروتئین مورد نیاز به این منظور ۸ میکرومولار بوده و تغییرات در ساختار دوم پروتئین حاصل از برهم‌کنش کمپلکس فوق پس‌از ۳ دقیقه انکوباسیون بررسی شده است. جهت بررسی تغییرات کمی در محتوای ساختار دوم پروتئین از نرم‌افزار CDNN استفاده شد.

نتایج

مطالعات فلورسانس ذاتی

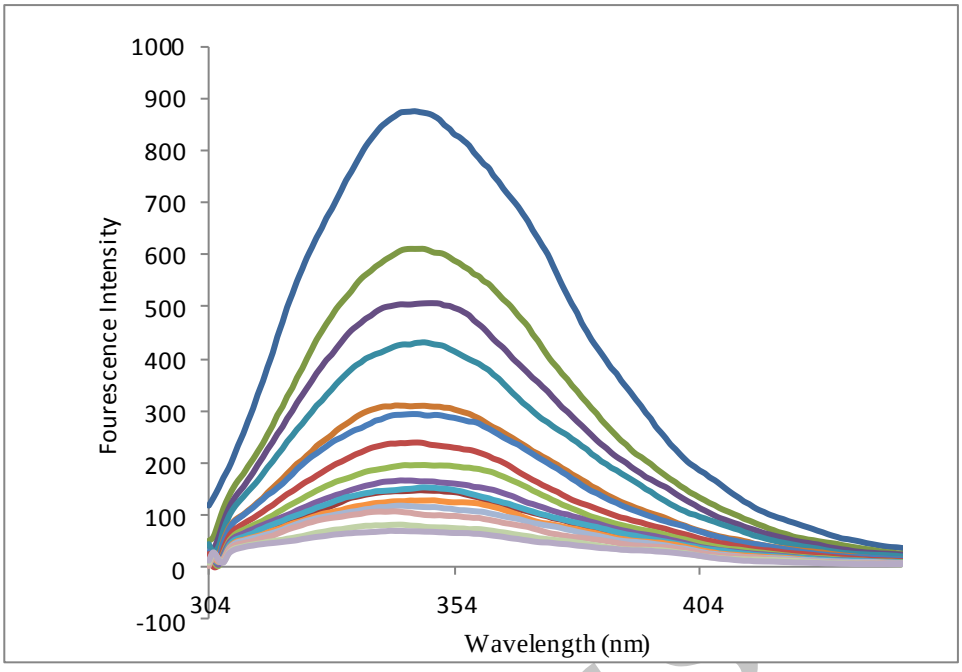
فلورسانس یک تکنیک بسیار قوی برای مطالعه ساختار، دینامیک و خصوصیات اتصالی مولکول‌های پروتئینی موجود در محلول است. پروتئین‌ها به دلیل حضور آمینواسیدها، به‌ویژه تریپتوفان، تیروزین و فنیل آلانین دارای فلوئورسانس ذاتی است. فلوئورسانس ذاتی آلبومین سرم انسانی نتیجهٔ حضور تنها ریشهٔ تریپتوفان (Trp-214) در حفرهٔ هیدروفوب است (Rebwohl & Canetta, 1998).

تغییرات در طیف نشری فلوئورسانس آلبومین سرم انسانی در غیاب و در حضور غلظت‌های مختلف کمپلکس پلاتین در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد در شکل‌های ۱ و ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود اضافه‌کردن این کمپلکس منجربه کاهش چشمگیری در طیف نشری فلوئورسانس Trp214 پروتئین در هر دو دمای محیط و فیزیولوژیک منجر می‌شود که نشانهٔ اولیه‌ای از برهم‌کنش کمپلکس پلاتین با آلبومین سرم انسانی است.

همچنین شکل ۳ نشان می‌دهد که با افزایش غلظت کمپلکس کاهش فاحشی در نشر ماکسیمم پروتئین یا خاموشی در نشر ذاتی پروتئین در هر دو دمای تحت مطالعه مشاهده می‌شود تا اینکه در غلظت‌های زیاد کمپلکس مقدار این کاهش کمتر شده و به حالت اشباع می‌رسد.

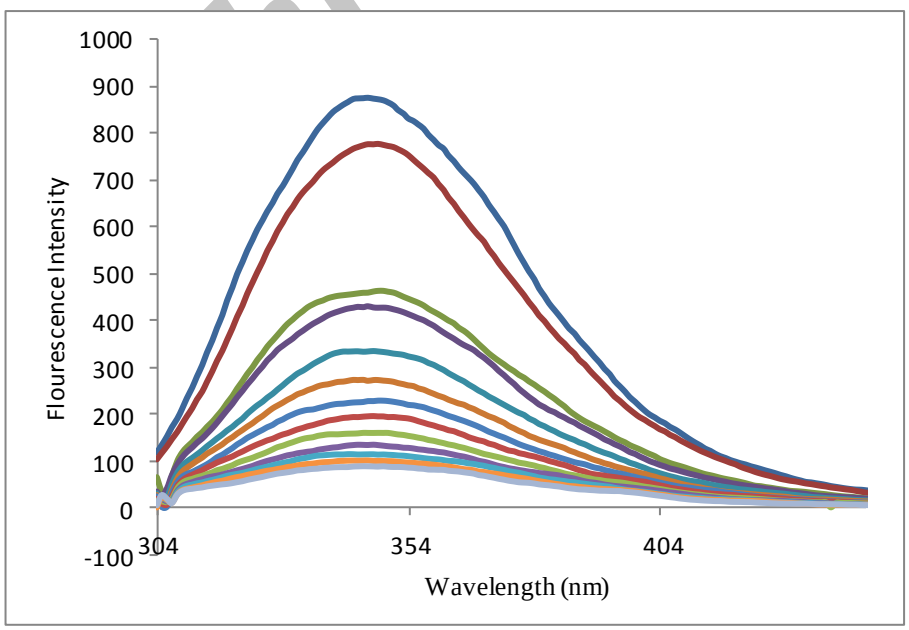
Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۱- طیف فلوئورسانس پروتئین آلبومین سرم انسان در حضور غلظت‌های صفر، ۸، ۱۵، ۲۳، ۳۱، ۴۰، ۴۶، ۵۴، ۶۲، ۶۹،۷۶، ۸۴،۹۱، ۹۸، ۱۰۶ و ۱۱۳ میکرومولار از کمپلکس پلاتین در دمای ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد.

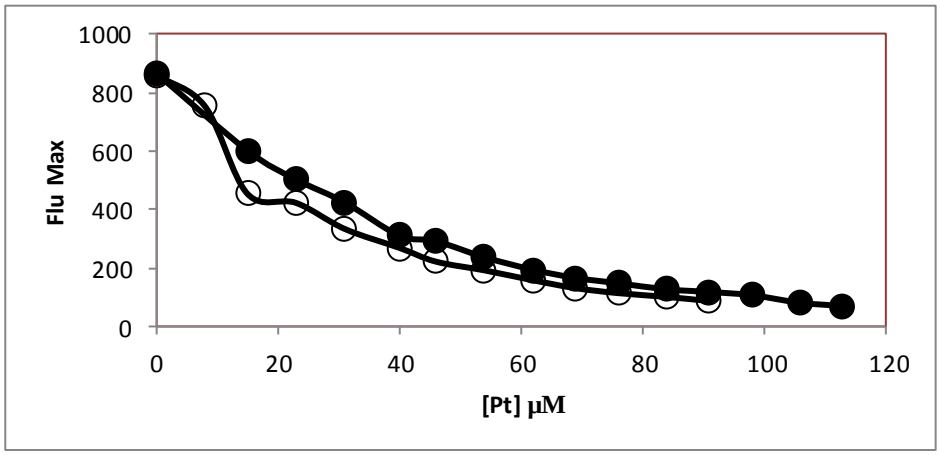
Fig. 1. The fluorescence spectra of human serum albumin in the presence of various concentration of Pt complex (0, 8, 15, 23, 31, 40, 46, 54, 62, 69, 76, 84, 91, 98, 106, 113 µM) at 25 °C.



شکل ۲- طیف فلوئورسانس پروتئین آلبومین سرم انسان در حضور غلظت‌های صفر، ۸، ۱۵، ۲۳، ۳۱، ۴۰، ۴۶، ۵۴، ۶۲، ۶۹،۷۶، ۸۴،۹۱، ۹۸، ۱۰۶ و ۱۱۳ میکرومولار از کمپلکس پلاتین در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد.

Fig. 2. The fluorescence spectra of human serum albumin in the attendance of various concentration of Pt complex (0, 8, 15, 23, 31, 40, 46, 54, 62, 69, 76, 84, 91, 98, 106, 113 µM) at 37 °C.

www.SID.ir



شکل ۳- تغییرات در نشر ماکزیمم پروتئین آلبومین سرم در حضور غلظت‌های متفاوت کمپلکس پلاتین ۸، ۱۵، ۲۳، ۳۱، ۴۰، ۴۶، ۵۴، ۶۲، ۶۹،۷۶، ۸۴،۹۱، ۹۸، ۱۰۶ و ۱۱۳ میکرومولار) در دو دمای ۲۵ (●) و ۳۷ (○) درجهٔ سانتی‌گراد.

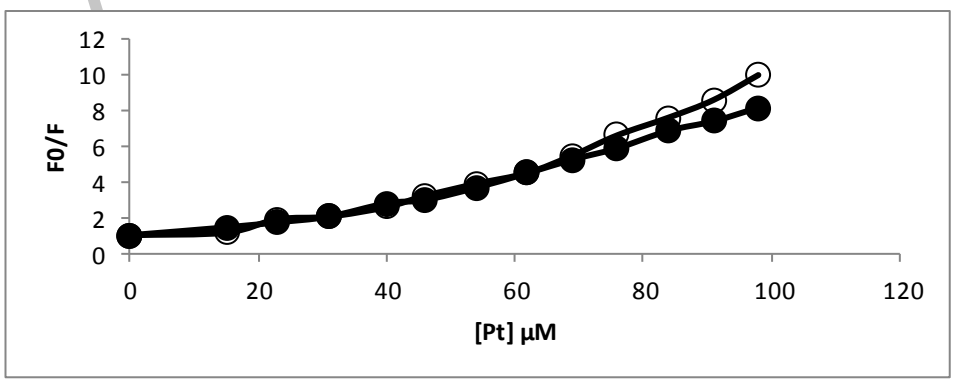
Fig. 3. Changes in maximum fluorescence intensity of HSA in the presence of different concentrations of Pt (II) complex (8, 15, 23, 31, 40, 46, 54, 62, 69, 76, 84, 91, 98, 106, 113 µM) at different temperatures of 27 (●) and 37 °C (○).

به منظور تعیین سازوکار خاموشی، نتایج فلورسانس ازطریق معادله استرن- ولمر (معادله ۱) تحلیل شد (Sabin & Sadler, 2009):

$$F_0/F=1+K_{sv}[Q] \qquad (۱)$$

در معادلهٔ فوق، F_0 و F به‌ترتیب مبین شدت نشر فلوئورسانس ذاتی پروتئین در غیاب و حضور خاموش‌کننده (کمپلکس پلاتین)، K_{sv} ثابت خاموشی استرن – ولمر و [Q] غلظت خاموش‌کننده است.

منحنی غیرخطی اشترن ولمر می‌تواند نتیجه ترکیبی ازسازوکار خاموشی از نوع استاتیک و دینامیک یا به‌علت غلظت بالای لیگاندهای اطراف فلوروفور باشد (Giovagnini *et al.*, 2005) که در شکل ۴ مشاهده می‌شود.



شکل ۴- نمودار اشترن- ولمر F0/F در مقابل خاموش‌کننده [Q] در دو دمای ۲۵ (●) و ۳۷ (○) درجهٔ سانتی‌گراد.

Fig. 4. The Stern–Volmer plots of the interaction between Pt (II) complex and quencher at 25 (●) and 37 ºC (○).

Archive of SID

www.SID.ir

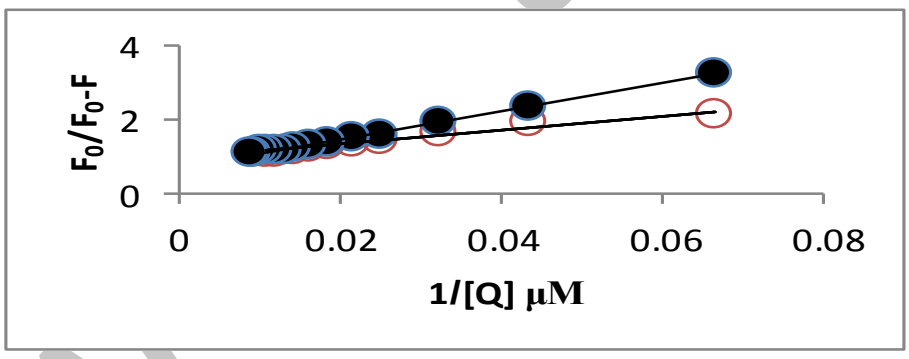
جهت تخمین دقیق نوع سازوکار خاموشی و مقادیر ثابت خاموشی اشترن- ولمر در دو دما، از معادله اصلاح‌شده استرن- ولمر (معادله ۲) استفاده شد (Zhang *et al.*, 1998):

$$F=F_0/F_0-F=1/f_aK_{sv}[Q] + F_0/\Delta\ 1/f_a \qquad (۲)$$

که در این معادله f_a کسری از فلورسانس اولیه است که در دسترس خاموش‌کننده قرار دارد.

همان‌طورکه شکل ۵ نشان می‌دهد نمودار F_0 / F_0-F در مقابل 1/[Q] به صورت خط راستی به‌دست‌آمده که می‌توان مقادیر f_a و K_{sv} را به ترتیب از مقادیر عرض از مبدأ و شیب این نمودار به دست می‌آید. همچنین مقدار ثابت خاموشی استرن – ولمر محاسبه شده و در جدول ۱ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود این مقدار به‌شدت وابسته به دماست. به بیان دیگر، با افزایش دما از ۲۵ به ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد مقدار K_{sv} کاهش می‌یابد که نشان‌دهندهٔ سهم بالای سازوکارهای خاموشی از نوع استاتیک است.

مقادیر f_a برای آلبومین انسانی در حضور کمپلکس در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد به ترتیب ۱.۴۱ و ۷.۴ به دست آمد؛ بدین معنی که ۹۸.۵۹٪ و ۹۲.۶٪ از فلوروفور پروتئین تحت تأثیر کمپلکس پلاتین به ترتیب در دماهای ۲۵ و ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد قرار گرفته است.



شکل ۵- نمودار F0/F0-F در مقابل 1/[Q] بر طبق معادله ۲ در دو دمای ۲۵ (●) و ۳۷ (○) درجهٔ سانتی‌گراد.

Fig. 5. Changes of F0/F0-F against 1/[Q] according equation number 2 at different temperatures of 25 (●) and 37 (○) ºC.

جهت دستیابی به پارامترهای مختلف اتصال کمپلکس پلاتین و HSA از تحلیل نتایج فلورسانس از رابطهٔ ۳ استفاده شد (Wang *et al.*, 1996).

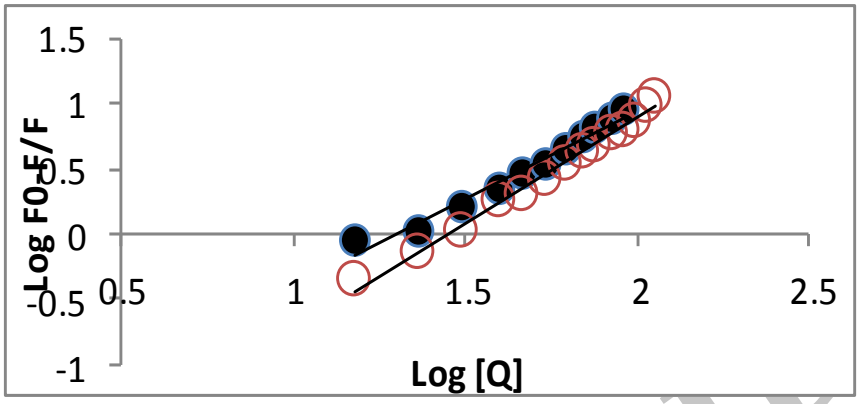
$$\log[(F_0-F)/F]=\log K+ n\log [Q] \qquad (۳)$$

نمودار $\log [(F_0-F)/F]$ علیه log [Q] یک نمودار خطی است که شیب این نمودار برابر با تعداد جایگاه‌های اتصال و عرض از مبدأ آن نیز برابر با log K است (شکل۶).

مقادیر K و n در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد در جدول ۱ لیست شده‌اند.

Archive of SID
www.SID.ir

همانطور که مشاهده می شود مقدار n در هر دو دما تقریباً برابر ۱/۵ است که نشان دهندهٔ وجودتقریباً یک جایگاه اتصال برای این کمپلکس بر آلبومین سرم انسان است. علاوه بر این کاهش ثابت اتصال با افزایش دما مبین گرمازا بودن برهم‌کنش بین کمپلکس پلاتین و آلبومین سرم انسان است.



شکل۶- نمودار log F0-F/F در مقابل log[Pt] در دو دمای ۲۵ (●) و ۳۷ (○) درجهٔ سانتی‌گراد.

Fig. 6. The log F0-F/F against log [Pt] at different temperatures of 25 (●) and 37 (○) ºC.

جدول ۱- پارامترهای اتصال کمپلکس پلاتین به آلبومین سرم انسانی در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد.

Table 1. Binding parameters of the Pt (II) complex interaction with human serum albumin at different temperatures of 25 and 37 ºC.

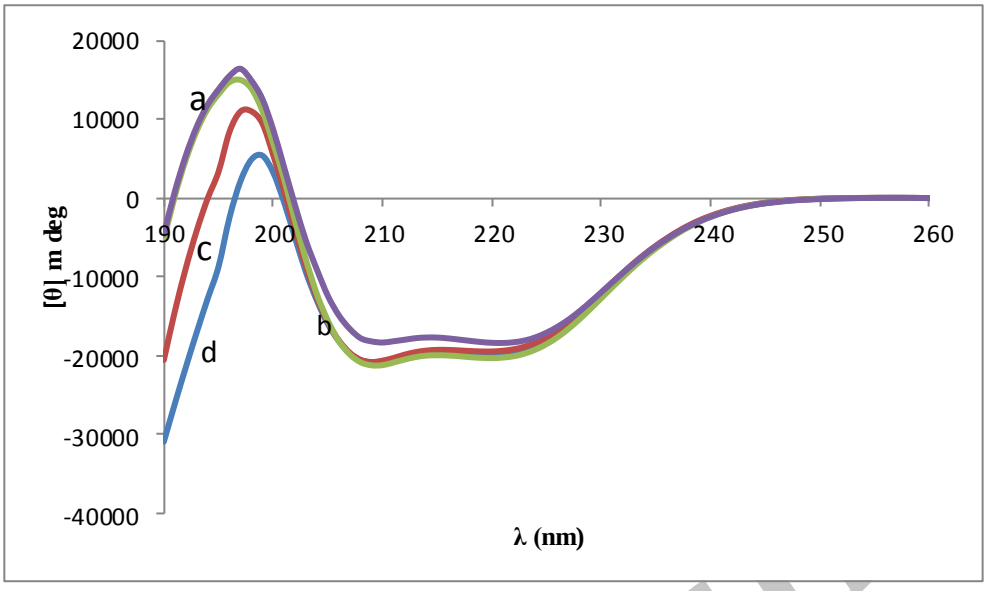
دما (درجهٔ سانتی‌گراد)	K_{SV} (μM^{-1})	f_a	K(μM^{-1})	n
۲۵	۰/۰۱۸	۱/۴۷	۰/۰۰۵	۱/۵
۳۷	۰/۰۰۲	۷/۴	۰/۰۰۷	۱/۶

مطالعات دورنگ‌نمایی حلقوی

طیف‌سنجی دورنگ‌نمایی حلقوی می‌تواند به صورت حساسی تغییرات کانفورماسیونی پروتئین را که در اثر اندرکنش با لیگاند رخ می‌دهد به نمایش بگذارد. همان‌طور که در شکل ۷ دیده می‌شود طیف CD آلبومین سرم دارای دو مینیمم در طول موج-های ۲۰۸ و ۲۲۲ نانومتر است که نشان‌دهندهٔ محتوای هلیکسی پروتئین است (Wang *et al.*, 1996). طیف دورنگ‌نمایی حلقوی آلبومین سرم انسان در ناحیه فرابنفش دور در غیاب و حضور غلظت‌های مختلف کمپلکس در دمای ۲۵ درجهٔ سانتی-گراد به‌دست آمده است (شکل ۷). همچنین محتوای درصد ساختارهای دوم پروتئین در غیاب و حضور غلظت‌های مختلف کمپلکس به کمک نرم‌افزار CDNN محاسبه شده است (جدول ۲). همان‌طورکه شکل ۷ و نتایج جدول ۲ نشان می‌دهند با افزایش غلظت کمپلکس تغییرات فاحشی در محتوای ساختار دوم آلبومین همراه با کاهش درصد مارپیچ آلفا و افزایش ساختار کلاف نامنظم ایجاد می‌شود که مبین کاهش در پایداری ساختار منظم دوم آلبومین در اثر این دارو است.

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۷- طیف دورنگ‌نمایی آلبومین سرم انسانی در غیاب (a) و در حضور غلظت‌های مختلف کمپلکس پلاتین (b) ۹، (c) ۲۱، (d) ۳۹ میکرومولار در دمای ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد.

Fig. 7. Far-UV-CD spectra of HSA in (a) the absence; (b-d) in the presence of various concentration of Pt (II) complex [9 (b), 21 (c) and 39 (d) µM] at 25 ºC.

جدول ۲- تغییر درمحتوای ساختار دوم پروتئین در اثر برهم‌کنش با کمپلکس پلاتین در دمای ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد.

Table 2. Changes in the secondary structure of protein upon interaction with Pt (II) complex at 25 ºC.

Complex (µM)	α- helix %	β-sheet%	Random coil %
۰	۴۰/۵	۱۵/۸	۲۲/۴
۹	۴۷/۴	۱۴/۷	۲۰/۳
۲۱	۵۳/۲	۱۴/۸	۱۸/۵
۳۹	۴۷/۹	۱۴/۴	۲۲/۹

بحث

کمپلکس‌های سیس پلاتین و کربوپلاتین به فراوانی در درمان برخی از تومورهای انسانی مانند سرطان‌های تخمدان، بیضه، ریه، مثانه، سر و گردن کاربرد دارند (Mansouri-Turshizi *et al.*, 1992). اما مصرف داروهای پلاتین با برخی عوارض جانبی مثل ایجاد سمیت در نفرون ها همراه است. مطالعات قبلی نشان داده که اتصال کمپلکس‌های پلاتین به نیتروژن‌های N_7 دو باز گوانوزین باعث ایجاد اختلال در همانندسازی DNA شده و به مرگ سلول سرطانی منجر می‌شود. همچنین کمپلکس‌های پلاتین در دوزهای بالا می‌توانند با ترکیبات درون سلول نظیر گلوتاتیون و مولکول‌های حاوی گوگرد واکنش دهند (Zhang *et al.*, 1998).

برهم‌کنش بین کمپلکس‌های پلاتین با پروتئین‌های حامل مثل آلبومین سرم و هموگلوبین نشان داده که این کمپلکس‌ها می-

Archive of SID

www.SID.ir

توانند به‌طور قابل توجهی ساختار و عملکرد پروتئین‌های حامل خود را تغییر دهند و این خود گویای عوارض جانبی فراوان آنها است. با این‌حال اطلاعات کمی درباره برهم‌کنش کمپلکس‌های ضدسرطانی پلاتین وجود دارد.

همچنین Miklášová و همکارانش (2012) اثر برخی کمپلکس‌های پالادیمی و پلاتینی را بر سلول‌های سرطان کبدی بررسی کردند و نشان دادند که این کمپلکس‌ها دارای توان القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی هستند و القای مرگ برنامه-ریزی‌شده سلولی در سلول‌ها با افزایش آسیب‌های DNA و افزایش ظرفیت تشکیل کراس‌لینک‌ها با DNA مارپیچ دورشته-ای همراه است.

در تحقیقات گذشته اثر مشتق دیگری از کمپلکس پلاتین (۲و۲ بی پیریدین بوتیل گلایسینتو پلاتین نیترات) بر ساختار آلبومین انسانی بررسی شد که نتایج مبین افزایش پایداری ساختار آلبومین انسانی در حضور این کمپلکس بوده‌اند (Divsalar *et al*., 2010). در تحقیقی دیگر اثر کمپلکس بوتیل‌دی‌تیو کربامات پالادیوم بر آلبومین سرم انسانی نیز نشان داد که این کمپلکس با کاهش ساختار آلفا هلیکس پروتئین از پایداری HSA می‌کاهد (Mansouri-Torshizi *et al*., 2003)، که در توافق با یافته‌های تحقیق حاضر است. در این تحقیق نیز با تمرکز بر تأثیرات مشتق جدید و تازه سنتزشده‌ای از کمپلکس فنیل پلاتین بر پروتئین آلبومین سرم انسانی، به منزلهٔ مهم‌ترین پروتئین حامل داروها در خون، کاهش پایداری پروتئین مذکور ازطریق کاهش مقدار ساختارهای منظم آلفا هلیکس در پروتئین مشاهده شد، همین تغییر ایجادشده در ساختارهای دوم و سوم پروتئین از عوارض جانبی داروی جدید فنیل ایزو پنتیل گلایسین است.

نتیجه‌گیری

نتایج پیش گفته نشان می‌دهند که این کمپلکس جدید سنتزی پلاتین می‌تواند به پروتئین حامل خون (HSA) متصل شود و ساختار دوم و سوم آن را تغییر دهد و با کاهش ساختارهای آلفا هلیکس درون پروتئین باعث پایداری کمتر آلبومین سرم شود که این موضوع اثر جانبی داروی تازه‌سنتزشده است. امید است که نتایج تحقیق حاضر راه‌گشای سنتز و طراحی ترکیباتی با عوارض جانبی کمتر و مؤثرتر در شیمی‌درمانی و نویدبخشی برای بیماران سرطانی باشد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله نهایت تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه خوارزمی به‌دلیل حمایت مالی از تحقیق حاضر اعلام می‌کنیم.

References

Ascnzi, P. and Fasano, M. 2010. Allostery in a monomeric protein: The case of human serum albumin. – Biophysical Chemistry 148: 16-22.

Asha, J.M., Selvaraj, S., Paramaguru, G., Venuvanalingam, P. and Renganathan, R. 2011. Spectroscopic and molecular docking investigations on the intraction of Rutin with bovine serum albumin. – Zeitschrift Fur Physikalische Chemie. 225: 441-454.

Bertucci, C. and Domenici, E. 2002. Reversible and covalent binding of drugs to human serum albumin. Methodological approaches and physiological relevance. – Curr. Med. Chem. 9: 1463-1481.

Divsalar, A., Saboury, A.A., Ahadi, L., Zemanatiyar, E. and Mansouri-Torshizi, H. 2010. Investigation of effects of newly synthesized Pt(II) complex against human serum albumin and leukemia cell line of K562. BMB Reports 43: 766-771.

Divsalar, A., Bagheri, M.J., Saboury, A.A., Mansoori-Torshizi, H. and Amani, M. 2009. Investigation on the intraction of newly designed anticancer Pd(II) complexes with different aliphatic tails and human serum albumin. – J. Phys. Chem. B. 113: 14035-14042.

Giovagnini, L., Marzano, C., Bettio, F. and Fregona, D. 2005. Chemical and biological profiles of novel

Archive of SID

www.SID.ir

copper (II) complexes containing S-Donor ligands for the treatment of cancer. – J. Inorg. Biochem. 99: 21-39.

Han, X., Sun, J., Wang, Y. and He, Z. 2015. Recent advances in platinum (IV) complex-based delivery systems to improve Platinum (II) anticancer therapy. – Med. Res. Rev. 35: 68-99.

Ho, J.W. 2006. Potential and cytotoxicity of cis-platinum complex with antitumor activity in combination therapy. – Recent. Patent. Anti-cancer Drug Discovery 1: 129-134.

Iglesias, B.A., Barata, J.F., and Pereira, P.M. 2015. New platinum (II)-bipyridyl corrole complexes: Synthesis, characterization and binding studies with DNA and HSA. – J. Inorg. Biochem. 153: 32-41.

Knoll, J.D. and Turro, C. 2015. Control and utilization of ruthenium and rhodium metal complex excited states forphotoactivated cancer therapy. –Coord. Chem. Rev. 282: 110-126.

Kragh-Hansen, U. 1990. Structure and ligand binding properties of human serum albumin. – Dan-Med-Bull. 37: 57-84.

Lebwohl, D. and Canetta, R. 1998. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy. – Europe Journal Cancer 34: 1522-1534.

Mansouri-Torshizi, H., Srivastava, T.S., Perekh, H.K. and Chitnis, M.P. 1992. Synthesis, spectroscopic, cytotoxic, and DNA binding studies of binuclear 2,2'-bipyridine-platinum(II) and-palladium(II) complexes of meso- alpha, alpha' –diaminoa -dipic and meso alpa, alpha'-diaminosuberic acids. – J. Inorg. Biochem. 45: 135-148.

Miklášová, N., Fischer-Fodor, E., Lönnecke, P., Ionuţ Tomuleasa, C., Virag, P., Perde Schrepler, M., Mikláš, P., Silaghi Dumitrescu, L. and Hey-Hawkins, E. 2012. Antiproliferative effect of novel platinum (II) and palladium (II) complexes on hepatic tumor stem cells in vitro. – Eur. J. Med. Chem. 4: 41-47.

Rosenberg, B., Van Kamp, L., Trosko, J.E. and Mansour, V.H. 1996. Platinium compounds: a new class of potent anti-tumor agents. – Nature 222: 385-386.

Sabin, H. and Sadler, J. 2009. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. – Drug Discovery Today 14: 23-24.

Shi, H., Cheng, Q., Yuan, S., Ding, X., Liu Y. 2015. Human serum albumin conjugated nanoparticles for pH and Redox-responsive delivery of a prodrug of Cisplatin. – Chemistry J. 46: 9-21.

Wang, K., Lu, J.F. and Li, R.C. 1996. The events that occur when Cisplatin encounters cells. – Coord. Chem. Rev. 151: 53-88.

Zhang, Q., Zhong, W., Xing, B., Tang, W. and Chen, Y. 1998. Binding properties and stoichiometries of a palla-dium(II) complex to metallothioneins *in vivo* and *in vitro*. – J. Inorg. Biochem. 72: 195-200.

*****

Noorizadeh, S., Divsalar, A., Eslami-Moghaddam, M. and Akbar Saboury, A.A. 2016. A structural study on the interaction of the anti-cancer compound of Platinum complex with human serum albumin. – Nova Biologica Reperta 2: 250-259.

نوری‌زاده، س.، دیوسالار، ع.، اسلامی مقدم، م. و صبوری، ع.ا. ۱۳۹۴. مطالعهٔ ساختاری برهم‌کنش داروی ضدسرطان از دستهٔ کمپلکس پلاتینی با آلبومین سرم انسانی. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۲: ۲۵۹-۲۵۰.

.

Archive of SID
www.SID.ir